

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE — N° 100

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

de l'Élimination Urinaire

DES

Sels Injectables de Bismuth

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

(SECTION DE PHARMACIE)

Présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le 5 Juillet 1924

PAR

Charles-Edouard LAPORTE

Né à Charlieu (Loire), le 10 Mai 1899

Interne en Pharmacie des Hôpitaux

Diplômé de Bactériologie de l'Université de Lyon



LYON

IMPRIMERIE L. BASCOU

42-44, Rue Sala, 42-44

—
1924

CONTRIBUTION A L'ETUDE

de l'Élimination Urinaire

DES

Sels Injectables de Bismuth

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE — N° 100

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

de l'Élimination Urinaire

DES

Sels Injectables de Bismuth

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

(SECTION DE PHARMACIE)

Présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le 5 Juillet 1924

PAR

Charles-Edouard LAPORTE

Né à Charlieu (Loire), le 10 Mai 1899

Interne en Pharmacie des Hôpitaux

Diplômé de Bactériologie de l'Université de Lyon



LYON

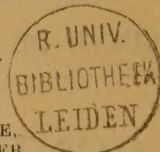
IMPRIMERIE L. BASCOU

42-44, Rue Sala, 42-44

—
1924

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire : M. HUGOUNENQ
 Doyen MM. J. LEPINE.
 Assesseur ROQUE.



PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, BEAUVISAGE.
 LACASSAGNE, TESTUT, FLORENCE (A.), TEISSIER.

PROFESSEURS

Cliniques médicales.	MM. BARD.
Cliniques chirurgicales	ROQUE.
Clinique obstétricale et Accouchements.	TIXIER.
Clinique ophtalmologique	BÉRARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	COMMANDEUR
Clinique neurologique et psychiatrique.	ROLLET.
Clinique des maladies des enfants.	NICOLAS.
Clinique des maladies des femmes.	LEPINE (J.).
Clinique d'oto-rhino-laryngologie.	WEILL.
Clinique des maladies des voies urinaires.	VILLARD.
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie	LANNOIS.
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	ROCHET.
Chimie biologique et médicale.	NOVÉ JOSSERAND
Chimie organique et Toxicologie	CLUZET.
Matière médicale et Botanique	HUGOUNENQ.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.	MOREL.
Anatomie	BRETIN.
Histologie.	GUIART.
Physiologie	LATARJET.
Pathologie interne.	POLICARD.
Pathologie et Thérapeutiques générales	DOYON.
Anatomie pathologique	COLLET.
Chirurgie opératoire	MOURIQUAND.
Médecine expérimentale et comparée et Bactériologie.	PAVIOT.
Médecine légale	X.
Hygiène	ARLOING (F.)
Thérapeutique, Hydrologie et Climatologie.	MARTIN (Etienne).
Pharmacologie	GOURMONT (P.).
	PIC.
	X.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'nn cours de Pathologie externe	VALLAS.
— Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN.
— Chimie minérale	BARRAL,
— Urologie	GAYET,

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Anatomie topographique	PATEL.
Orthopédie	LAROYENNE
Fuériculture et Hygiène de la première enfance	CHATIN
Chirurgie expérimentale	LERICHE.
Stomatologie	TELLIER.

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER	COTTE	ROUBIER	DUNET
THÉVENOT (Léon)	DUROUX	FAVRE	CHALIER (André)
GARIN	TRILLAT	BONNET	CHALIER (Joseph)
SAVY	SARVONAT	RHENTER	NOEL
FROMENT	FLORENCE (G.)	LEULIER	CORDIER (Pierre)
THÉVENOT (Lucien)	ROCHAIX	MAZEL	
PIÉRY	CORDIER (V.)	SANTY	

M. BAYLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. BARRAL, Président ; PIÉRY, Assesseur ;
 MM. FLORENCE et LEULIER, Agrégés.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

En témoignage de profonde reconnaissance
et d'affection filiale

MEIS ET AMICIS

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR E. BARRAL

*Professeur de Chimie Minérale
Chevalier de la Légion d'Honneur*

A NOS JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ G. FLORENCE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LEULIER

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ PIÉRY

AVANT-PROPOS

C'est pour nous un devoir et un plaisir d'exprimer aujourd'hui notre reconnaissance à tous ceux qui ont encouragé et facilité notre travail.

Nos remerciements vont d'abord à M. le Professeur Barral, qui a bien voulu nous accepter dans son laboratoire et nous éclairer de sa haute expérience.

Nous avons eu en notre ami, le D^r Chambon, pharmacien-chef de l'Hôtel-Dieu, un guide dont les excellents conseils nous furent à tout moment précieux ; nous sommes heureux de lui témoigner notre profonde gratitude.

Nous remercions aussi bien vivement M. le Médecin-principal Roussel, à qui nous devons l'accès de l'hôpital Desgenettes ; là, nous avons reçu de M. le Professeur agrégé Leulier le plus bienveillant accueil ; qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre reconnaissance.

M. le D^r Lacambre nous a aimablement communiqué ses observations en bismuthothérapie ; nous lui adressons nos nos meilleurs remerciements.

INTRODUCTION

Le bismuth, dernier venu dans la thérapeutique anti-syphilitique, rivalise maintenant avec le mercure et les arsénobenzols.

Les préparations bismuthiques injectables, pour remplir leur fonction tréponémicide, doivent diffuser dans l'économie et imprégner tous les tissus.

Mais le bismuth étant doué de propriétés fortement toxiques, il faut éviter une accumulation de ce métal dans les organes, et s'assurer de son élimination.

L'étude de l'élimination urinaire, la plus facile à réaliser en clinique, rend compte, qualitativement, de la circulation du bismuth dans l'organisme, permet de déterminer le temps mis par le métal pour parvenir du point de l'injection au rein, c'est-à-dire pour diffuser dans l'économie ; elle est l'élément le plus commode d'appréciation de la durée d'action du composé bismuthique employé. Quantitative, cette étude permet de suivre le rythme de l'élimination, elle guide le praticien dans le choix du produit à utiliser, suivant qu'il désire une action lente ou brutale du médicament.

Lorsque nous avons pensé apporter notre modeste contribution à l'étude de l'élimination urinaire des sels inject-

tables de bismuth, nous avons été frappés dès l'abord de la difficulté qu'il y avait à effectuer des déterminations quantitatives de minimes quantités de bismuth, les méthodes classique étant insuffisamment sensibles ou d'une mise en œuvre trop délicate.

Un procédé colorimétrique nous a paru devoir remplir les meilleures conditions. Nous avons mis au point une technique basée sur la précipitation du bismuth à l'état d'iodobismuthate de quinine, que nous avons réussi à utiliser d'une façon quantitative. On peut doser ainsi des quantités de bismuth de l'ordre du dixième de milligramme.

Nous avons cru intéressant d'appliquer ce procédé à l'étude comparée de l'élimination urinaire du même sel soluble de bismuth injecté d'une part dans le muscle, d'autre part dans la veine.

Notre travail se divise en trois parties : Dans la première partie, nous faisons l'historique du bismuth injectable dans la thérapeutique ; nous étudions le devenir dans l'organisme et la toxicité de ce métal.

Dans la deuxième partie, nous indiquons les méthodes les plus récemment proposées pour la détermination clinique qualitative et quantitative du bismuth ; nous exposons ensuite notre procédé personnel de dosage.

Dans la troisième partie, nous rendons compte de nos observations cliniques.

PREMIERE PARTIE

Le Bismuth injectable dans la Thérapeutique Pharmacodynamie et Toxicologie

Historique

L'idée première de l'emploi des sels de bismuth en injections, dans la thérapeutique antisypilitique, semble devoir être attribuée à Balzer (3). Celui-ci, en 1889, expérimenta, *in anima vili*, le citrate de bismuth et d'ammoniaque. Dans une communication à la Société de Biologie, le 27 juillet 1889, Balzer écrit : « Ces expériences ont été instituées dans le but d'étudier les effets locaux et généraux des préparations solubles et insolubles de bismuth avant de les employer dans le traitement intense de certaines maladies, et notamment de la syphilis.... des tentatives de thérapeutique chez l'homme ne pourront être faites qu'avec une extrême prudence et avec des interruptions fréquentes ; il sera nécessaire de suivre l'élimination du médicament, au moins par les urines. » Mal-

heusement, le citrate de bismuth ammoniacal employé par Balzer s'est révélé extrêmement douloureux en injections, et de plus, très toxique, ce qui fit renoncer à son utilisation.

La véritable introduction dans la thérapeutique des sels et préparations injectables de bismuth remonte à la découverte des propriétés tréponémicides de ce métal. En 1914, Sauton et Robert (44) étudièrent l'action bactéricide du bismuth sur le bacille tuberculeux et le spirocheta gallinarum, agent de la spirillose des poules. En 1921, MM. Sazérac et Levaditi (45) reprenant ces travaux, interrompus par la guerre, présentèrent à l'Académie des Sciences une note intitulée : *Action du bismuth sur la syphilis et sur la trypanosomiase du Nagana*. Peu de temps après, ils donnèrent leurs premiers résultats obtenus dans la thérapeutique antisypilitique humaine avec le tartrobismuthate de potassium et de sodium.

Quelques mois plus tard, MM. Fournier et Guénot (21), dans des comptes rendus à l'Académie des Sciences et à la Société française de Dermatologie, purent présenter 110 observations de syphilitiques traités par le bismuth.

Depuis lors, les préparations bismuthiques ont pris place dans l'arsenal antisypilitique, et leur emploi est entré dans la pratique courante.

Dans un récent article du *Lyon Médical* (34), M. B. Lyonnet a relevé les noms de 47 spécialités à base de bismuth injectable.

Celles-ci comprennent des sels solubles et insolubles, minéraux (oxychlorure de Bi, iodures doubles de Bi), et organiques (émétiques de Bi, cacodylate, oléate, palmite, succinate de Bi) ; l'oxyde de Bi ; le bismuth colloï-

dal. Certaines préparation associent le bismuth au mercure.

Les sels solubles sont généralement employés en solution aqueuse, souvent glucosée phéniquée, les préparations insolubles en suspension huileuse.

Les préparations bismuthiques s'injectent soit dans le muscle, soit dans la veine, suivant la technique habituelle.

Le sort du Bismuth dans l'organisme

Il est de la plus grande importance, pour l'établissement du traitement bismuthique, de savoir comment se comporte le bismuth, une fois introduit dans l'organisme : où et dans quelles proportions il s'y fixe, par quelles voies et en quelle quantité il s'élimine.

Le bismuth a pu en effet donner lieu, soit par accumulation dans les organes, soit par absorption de doses trop élevées, à des accidents toxiques.

ELIMINATION DU BISMUTH

L'élimination du bismuth s'effectue surtout par trois voies : rein, tube digestif, glandes salivaires.

Les sels insolubles administrés *per os* s'éliminent principalement par les matières fécales, à l'état de sulfure (Fedel Meyer) ; le bismuth a été également retrouvé dans l'urine (E. Meyer).

Pour l'élimination des sels injectables, c'est l'émonctoire rénal qui semble le plus actif. Suivant I. A. Christensen, G. Hevesy et S. Lomholt (14) cette élimination correspond environ au double de celle qui se produit par les fèces. Elle s'accompagne souvent d'une coloration noirâtre des urines due à la formation de sulfure de bismuth (Dalché et Villejean, Fournier, Milian, Aubry, Demelin, observations personnelles).

La présence du bismuth a été constatée dans la salive (Dubinsky), dans la sueur (Demelin), dans le lait (Lewald).

LOCALISATION DU BISMUTH DANS L'ORGANISME

Les recherches d'Orfila (39) et de Balzer (3) ont montré que le bismuth se fixe dans la plupart des viscères.

Dalché et Villejean (16) ont dosé le bismuth dans les organes, après injection de sous-nitrate chimiquement pur. En rapportant les quantités à un même poids d'organes, ils ont trouvé :

Foie : 2 mmgr de $\text{Bi}^2 \text{o}^3$ par 15 gr.

Glandes salivaires : 6 mmgr. de $\text{Bi}^2 \text{o}^3$ par 15 gr.

Reins : 6 mmgr. $\frac{1}{3}$ de $\text{Bi}^2 \text{o}^3$ par 15 gr.

Rate : 9 mmgr $\frac{1}{2}$ de $\text{Bi}^2 \text{o}^3$ par 15 gr.

La présence du bismuth dans les lymphatiques a été constatée par Meyer.

I. A. Christiansen, G. Hevesy et S. Lomholt (14) ont étudié la circulation du bismuth dans l'organisme ; ils ont utilisé l'iodobismuthate de quinine et l'hydroxyde de bismuth, en injections à des lapins. Ces auteurs ont décelé :

peu de Bi dans le cœur et les poumons ;

assez peu dans le foie ;

très peu dans le sang ;

davantage dans les reins.

P. Lemay et L. Jaloustre (30) ont trouvé, après nécropsie, dans le cerveau d'un sujet soumis à la médication bismuthique, des quantités sensibles de bismuth.

Le passage du bismuth dans le liquide céphalo-rachi-

dien, d'abord admis à la suite des recherches de MM. Fournier et Guénot (21), de MM. Demelin (17), et Dessert (52) a été depuis lors fortement contesté. MM. E. Jeanselme, Delalande et Terris (28) dans une série d'expériences très précises n'ont pu mettre en évidence le bismuth dans le liquide céphalo-rachidien. Leurs résultats ont été confirmés peu après par MM. Sézary, Barbe et Pommaret (46). Cette question est de la plus haute importance pour le traitement des syphilis nerveuses, l'arsenic n'ayant pu être retrouvé dans le liquide céphalo-rachidien des individus soumis à un traitement par les arsénobenzols. Il semble que les résultats positifs obtenus par les premiers expérimentateurs soient dûs à une technique appliquée avec insuffisamment de rigueur.

Avec les préparations bismuthiques insolubles injectées dans les masses musculaires, il faut faire une place à part à la localisation du produit au point même de l'injection, par enkystement dans les tissus. L'aiguille enfoncée seule pour pratiquer une injection une ou plusieurs semaines après, a pu donner issue au liquide précédemment introduit dans le muscle (J. Carle, F. Leulet, et H. Blanc).

TOXICOLOGIE DU BISMUTH

« Le bismuth, écrit A. Chassevant, est un métal toxique, très toxique, plus toxique que l'antimoine, et dont l'action toxique rappelle celle de l'arsenic. »

Pour mieux comprendre l'action toxique propre du métal, indépendamment de la forme chimique sous laquelle il est employé, il est nécessaire d'étudier la toxicité des préparations bismuthiques administrées par les différentes voies.

D'une manière générale, l'intoxication par le bismuth se manifeste d'abord, au niveau des gencives, par un liséré gris bleuâtre, violacé ou brunâtre, dû à un dépôt de bismuth. Cette irritation gingivale se complique parfois d'une salivation abondante, de la fétidité de l'haleine, d'une stomatite ulcéreuse ou ulcéro-membraneuse. On peut avoir des accidents rénaux avec apparition d'albumine dans les urines, des accidents des voies digestives avec troubles digestifs, diarrhée dysentérique, des accidents cutanés se manifestant par des éruptions érythémateuses; le foie est congestionné; le malade présente de l'inappétence, de l'asthénie, de la cachexie.

Jusqu'à ces dernières années, la toxicologie du bismuth se réduisait pratiquement à celle du sous-nitrate employé soit à l'intérieur, soit à l'extérieur (Bideaux (7)).

Le fait qui frappe dès l'abord dans l'absorption de ce sel *per os*, c'est la grande variabilité des effets observés. On a pu en administrer des quantités considérables : 20 gr. (Mathieu) et même 60 gr. (Moneret) par jour et presque 1.600 gr. en 80 jours, sans provoquer d'accidents, alors que les doses bien moins élevées ont causé des troubles graves et même mortels.

Les plus anciennes relations d'empoisonnements par le sous-nitrate de bismuth (de 1739 à 1800), dues à Pott, Stahluis, Hoffmann, Odier, Traill et Werneck, sont sujettes à caution, l'action toxique pouvant être imputée non au produit lui-même, mais à des impuretés. Les observations de Kerner (1829), de Lombard (1831), relatant deux cas mortels, n'ont pas été complétées par l'expertise toxicologique. Cöhn, en 1896, signale cependant un cas de gingivite qui semble bien d'origine bismuthique.

Plus récemment, à la suite de l'emploi en radioscopie, de doses massives de bismuth, soit *per os*, soit *per rectum*, plusieurs accidents graves, et quelques-uns mortels, ont été signalés : Observations de Bennecke et Walter Hoffmann ; Böhme ; Worden, Salter, Pancoast et Davis ; Rautenberg, en 1906 ; Klemperer, en 1907 ; Kaestlé ; G. Lyon ; Mathieu ; Josef Nowak et Carl Gütig, en 1908 ; Agasse-Lafon ; Ch. Lesieur et A. Rome, en 1909. Mais là encore il y a matière à discussion, le tableau de l'intoxication, généralement suraiguë avec mort en quelques heures ou guérison, différant le plus souvent notablement de celui de l'empoisonnement par les autres préparations de bismuth. Aussi a-t-on voulu expliquer cette action du sous-nitrate par la formation de nitrites dans l'intestin (Meyer, Agasse-Lafon, Ch. Lesieur et A. Rome). Malheureusement la recherche des nitrites chez les intoxiqués n'a guère été faite que par E. Meyer, qui a trouvé des nitrites dans une anse intestinale, dans l'urine, dans le sang. D'autre part, M. Gérard et Daunic (25) le 8 mai 1897, dans une communication à la Société de Biologie « *Sur la possibilité d'une intoxication lente après ingestion de sous-nitrate de bismuth dans certains états pathologiques* » ont montré que dans certains cas de fermentations anormales de l'estomac, une partie du bismuth, pouvait passer en dissolution et agir comme toxique. MM. Léon et Tulasne (5) concluent également de leurs expériences avec le sous-nitrate et le carbonate, à une action propre de bismuth. Peut-être ces deux processus (l'action toxique propre du bismuth, et la formation de nitrites) concourent-ils à l'intoxication par le sous-nitrate, l'un et l'autre pouvant interve-

nir dans l'organisme, sous diverses influences, d'une façon variable.

En revanche, les intoxications produites par le sous-nitrate de bismuth employé à l'extérieur, en pâte, poudre, ou pommade, présentent absolument et uniquement les caractères de l'intoxication bismuthique. Appliqués sur les plaies, escarres, ulcères, brûlures, les sels de bismuth sont en effet absorbés, parce qu'ils forment avec la matière albuminoïde une combinaison soluble dans les alcalis, et dans un excès d'albumine (Dalché et Villejean). De nombreux cas d'intoxication d'origine externe ont été rapportés par Kocher (1881), Petersen, Dalché et Villejean (1883), Balzer (1889), Gaucher (1895), Weismuller (1891), Wilson (1894), Dreesmann (1900), Mühlrig (1901), Manhe (1905). La méthode de Beck (injection de pâte bismuthée pour la radiographie des fistules et le traitement de la tuberculose ouverte) a également à son actif un certain nombre d'intoxications dont quelques-unes mortelles : Observations d'Al. Don, Eggenberger, Baccus (1908), David et Kauffmann, Reisch, de Fourmestiaux (1909).

Il a donc fallu déterminer de façon précise la toxicité des sels et préparations injectables de bismuth, avant de les employer dans la thérapeutique humaine.

Déjà Lebedeff, Stephanovitch, Fedel Meyer, Steinfeld, Rabuteau, Dalché et Villejean, Balzer avaient constaté la haute toxicité des sels de bismuth introduits sous la peau.

Plus récemment, la voie veineuse a été utilisée par M. Didry (19) : le bismuth, à haute dose, quel que soit le sel injecté, tue par une action bulbo-médullaire en quelques minutes. On observe d'abord des vomissements, des convulsions, de la contracture, puis un arrêt de la respira-

tion et du cœur. Quelquefois la mort est absolument immédiate. La dose mortelle varie avec chaque sel employé de 5 mgr. à 1 centigr. par kg. A dose moindre, le bismuth provoque une intoxication aiguë, avec diarrhée, dyspnée, battements irréguliers du cœur, mort généralement par syncope. A l'autopsie, l'intestin, le rein et le foie apparaissent le plus fortement touchés.

La voie sous-cutanée réalise une intoxication plus lente. La dose compatible avec la survie est dix fois plus élevée qu'avec la voie veineuse (Didry).

MM. Sazerac et Levaditi (45) étudiant la toxicité du tartrate de sodium et de potassium ont trouvé que, chez le lapin, par voie sous-cutanée :

une dose de 0 gr. 20 par kg. amène la mort en 2 ou 3 jours ;

une dose de 0 gr. 10 par kg. provoque un amaigrissement notable ;

une dose de 0 gr. 05 par kg. est inoffensive.

D'après ces auteurs, la toxicité est moindre par voie sous-cutanée que par voie veineuse, en suspension huileuse qu'en solution aqueuse.

M. Pacella (40) à propos du même sel, signale « des différences assez marquées entre la toxicité des divers produits commerciaux ». Il constate que la toxicité est plus grande par la voie veineuse que par la voie musculaire, et que « la vitesse de l'injection intraveineuse a une grande importance, car une injection rapide tue brusquement, tandis que la même dose poussée lentement ne produit aucun effet ou permet une longue survie, selon la dose employée. » Il note les effets cumulatifs.

A la suite des essais effectués avec les différents pro-

duits commerciaux, et de l'expérience thérapeutique actuelle, on admet que la dose normale pour un adulte sain doit être comprise entre 0 gr. 20 et 0 gr. 30 de Bi-métal par semaine, en 2 ou 3 injections, la dose totale employée dans une cure ne devant pas dépasser 2 gr. 50 environ (J. Leclercq).

Dans ces conditions, l'accident le plus fréquent est une stomatite généralement sans gravité ; pour l'éviter, il est indispensable de faire observer par le malade une rigoureuse hygiène buccale. En raison de l'activité de l'émonctoire rénal, il est en outre prudent de surveiller les urines au point de vue albumine (Hudelo et Rabut (26). Simon (47). Dans certains cas, il y aura intérêt à se rendre compte si l'élimination du médicament se fait normalement, en pratiquant la recherche et le dosage du bismuth dans les feces et surtout dans les urines.

DEUXIÈME PARTIE

La Recherche et le Dosage du Bismuth en Clinique

L'utilité de l'étude de l'élimination du bismuth, au moins par l'urine, chez les malades soumis au traitement antisypilitique, a incité les chimistes à mettre au point pour le clinicien des procédés à la fois sûrs, sensibles, et suffisamment simples, de recherche et de dosage du bismuth.

Nous renvoyons pour l'exposé complet des réactions, et des méthodes industrielles de dosage, aux traités de chimie analytique de MM. Barral, Denigès, Frésenius, ne retenant que les réactions les plus caractéristiques et les plus sensibles, et, parmi les procédés de dosage, les plus récemment proposés surtout en vue des applications cliniques.

La condition préalable de toute détermination qualitative ou quantitative est l'absence complète de substance organique dans le milieu réactionnel.

La destruction de la matière organique par le chlore, recommandée dans les traités de toxicologie de L. Lewin

et G. Pouchet, de J. Ogier et E. Kohn-Abrest. aurait l'inconvénient de donner naissance à du chlorure de bismuth volatil (Fresenius, A. Labat et G. Péry). Il semble donc préférable d'employer la méthode nitro-sulfurique (L. Barthe (5), A. Labat et G. Péry (29).

Pour l'urine, les feces, et les humeurs de l'organisme, il suffit d'avoir recours à la calcination. Les cendres sont reprises par de l'eau acidulée par NO^3H ou HCl , et, dans la solution ainsi obtenue, on caractérise et dose le bismuth.

RÉACTIONS DU BISMUTH

Avec les sels de bismuth :

1. H^2S donne un précipité noir de sulfure de bismuth, Bi^2S^3 , insoluble dans les acides étendus, dans Am^2S , dans les alcalis ; soluble dans les acides chlorhydrique et azotique concentrés et bouillants.

2. Le CHLORURE STANNEUX en solution dans un excès de KOH ou NaOH produit un précipité noir de protoxyde de bismuth. Cette réaction a été préconisée par Ganassini (23) pour la recherche directe du Bi dans l'urine.

Le réactif s'obtient en dissolvant de la grenaille d'étain pur dans HCl concentré et bouillant jusqu'à ce qu'il ne se dégage plus d'hydrogène, l'étain étant toujours en excès. On étend la dissolution de 4 fois son volume d'eau additionnée de 1/20 de HCl et on filtre. La solution est conservée dans un flacon bien bouché, contenant quelques fragments d'étain.

3. Par le REACTIF DE LÉGER on a un précipité jaune orangé d'iodobismuthate de cinchonine, en milieu azotique.

On prépare ce réactif en dissolvant 1 gr. de cinchonine dans 50 cc d'eau, à l'aide de quelques gouttes de HNO_3 . On ajoute à la solution légèrement chauffée une solution de 2 gr. de KI dans 50 cc d'eau.

M. P. Aubry a substitué au nitrate de cinchonine le sulfate de quinine en solution sulfurique. C'est sous cette forme que nous avons utilisé le réactif pour nos expériences, et nous en donnerons plus loin une étude détaillée.

4. Le REACTIF DE CAILLE ET VIEL (9).

Antipyrine 1 gr.

KI..... 2 gr.

Eau distil. 30 cc.

précipite en rouge brique avec les sels de bismuth, en solution chlorhydrique. Eviter la présence de l'antimoine qui donne un précipité jaune orangé, du fer et des produits nitreux qui décomposent le réactif par libération de l'iode de KI.

5. DENIGES (51) a donné une REACTION MICROCHIMIQUE d'une extrême sensibilité pour « déceler immédiatement le bismuth dans l'une quelconque de ses combinaisons ».

Ce procédé repose sur la formation de microcristaux entièrement nets, incolores, très réfringents de chlorobismuthate d'hexaméthylène-tétramine. On porte sur une lame une goutte d'HCl au demi, puis une goutte de solution aqueuse d'urotropine à 50 %. Si le composé bismuthique est solide, on en laisse tomber quelques parcelles au centre du mélange des deux réactifs sans agiter ; s'il est liquide on en porte une gouttelette au contact d'un des bords du mélange des deux réactifs. On examine au microscope sans recouvrir d'une lamelle. Les cristaux affectent la forme d'hexaèdres, de dodécaèdres ou d'octaèdres

rhomboïdaux. Aucun composé du bismuth, soluble ou non, n'échappe à ce mode d'investigation. MM. A. Labat et G. Péry (29) ont pu déceler ainsi 0 mgr 002 de bismuth en réaction.

DOSAGE DU BISMUTH

Les méthodes de dosage du bismuth établies surtout en vue des recherches cliniques se divisent en trois groupes : méthodes électrolytiques, volumétriques, colorimétriques.

1. PROCEDE ELECTROLYTIQUE DE MM. VALLÉE ET DUJARDIN

MM. Vallée et Dujardin pratiquent l'électrolyse en milieu fortement sulfurique. Le bismuth se dépose sur la cathode en platine et on le pèse directement. La précipitation n'est complète qu'au bout de 72 heures d'électrolyse. Une urine contenant 11 mgr 4 de Bi donne un dépôt de 11 mgr 2.

2. PROCEDE VOLUMETRIQUE DE MM. G. CANNERI

ET G. PÉRINA (10).

La solution chlorhydrique contenant le bismuth est additionnée d'un excès de solution titrée de KI. On y verse lentement une solution titrée de sulfate de thallium jusqu'à ce que la couleur du précipité vire du rouge au jaune. On filtre sur creuset de Gooch, lave le précipité à l'alcool absolu, et détermine dans la liqueur filtrée l'excès de KI. Désignant par a la quantité d'iode employé, par b la quan-

tité d'iode liée aux 2 atomes de thallium, et par c l'excès d'iode, la teneur en Bi est donnée par la formule :

$$\text{Bi} = \frac{380.46}{208} (a - (b+c))$$

3. PROCÉDES COLORIMÉTRIQUES.

A. PROCÉDE DE MM. L. CUNY ET G. POIROT (15)

MM. Cuny et Poirot utilisent la formation d'iodure double de bismuth et de quinine, en milieu rendu colloïdal par addition de gomme arabique ; dans ces conditions, on n'obtient pas de précipité, mais une coloration jaune orangé, dont l'intensité, dans certaines conditions d'expérience bien déterminées, est proportionnelle à la teneur en bismuth de la solution. On peut ainsi doser des quantités de bismuth de l'ordre du dixième de milligramme, l'erreur ne dépassant pas 3 à 4 %.

Ces auteurs ont établi leur procédé en vue de déterminations cliniques, mais ils n'ont pas encore publié l'application de leur technique aux humeurs de l'organisme.

B. PROCÉDE DE MM. LABAT ET G. PÉRY (29)

Le bismuth est précipité à l'état de protoxyde par le chlorure stanneux. Ce précipité extrêmement ténu produit une coloration brune, dont on apprécie l'intensité, fonction de la teneur en bismuth : dans un tube à essais verser 2 cc de la solution à examiner, ajouter 1 cc de réactif au chlorure stanneux (cf p. 23), puis 2 cc de lessive de soude pure : Agiter et comparer avec des tubes

étalons de même calibre, renfermant des quantités connues de bismuth précipité dans les mêmes conditions ; tenir compte beaucoup plus de la teinte brune que du louche, et examiner les liquides en profondeur, c'est-à-dire dans l'axe du tube. La teneur en bismuth des étalons préparés par MM. Labat et Péry est comprise entre 1 et 5 milligrammes.

En réalité, ces différentes méthodes, excellentes dans leur principe ne réalisent pas toujours les conditions de simplicité et de sensibilité exigées par le clinicien.

Le procédé électrolytique, extrêmement précis, nécessite toute une organisation que l'on ne peut trouver que dans un laboratoire spécialisé.

La méthode volumétrique par formation de sel double de bismuth et de thallium semble peu applicable à des quantités infimes de bismuth.

La technique colorimétrique de Labat et Péry est d'une mise en œuvre très simple, mais ne permet qu'une détermination approximative de quantités de bismuth relativement élevées.

Aussi nous sommes-nous attachés à établir une technique susceptible de satisfaire aux légitimes besoins de la clinique.

Contribution personnelle : Nouvelle Technique de Dosage du Bismuth

Notre procédé repose sur la précipitation du bismuth à l'état d'iodobismuthate de quinine, suivie de la dissolution du précipité dans l'acétone ; l'intensité de coloration de cette solution, qui varie du jaune clair au jaune orangé, permet une détermination colorimétrique quantitative du bismuth.

Nous avons étudié les meilleures conditions d'un dosage rigoureux d'abord en solution pure de bismuth, puis dans l'urine.

I. Exposé général de la Méthode.

1. — PRÉCIPITATION DU BISMUTH A L'ÉTAT D'IODOBISMUTHATE DE QUININE.

Le réactif précipitant employé est celui de Léger (cf. p. 24¹⁾) modifié par M. P. Aubry. Celui-ci a remplacé le nitrate de cinchonine par le sulfate de quinine, d'un usage plus courant.

Ce réactif se prépare en dissolvant 2 gr. de sulfate de quinine dans 20 cc d'eau distillée, à l'aide de quinze gouttes de So^4H^2 . On ajoute une solution de 4 grammes de KI dans 20 cc d'eau distillée et l'on complète à 200 cc avec de l'eau distillée.

Ce mélange a l'inconvénient de donner à la longue un précipité de périodure de quinine. Il suffit pour éviter cet écueil de le conserver en deux solutions; mêlées extemporanément, à parties égales :

Solution A.

Sulfate de quinine : 2 gr.

$\text{SO}^4 \text{H}^2$ XV gouttes.

L'eau distillée q. s. pour 100 c.

Solution B

KI 4 gr.

L'eau distillée q. s. pour 100 c.

Ce réactif donne avec les sels de bismuth, suivant la teneur en Bi de la solution, un louche ou un précipité rouge orangé d'iodobismuthate de quinine.

La réaction est très nette au 1/300.000.

Pour pouvoir être utilisé quantitativement, le réactif de Léger-Aubry doit précipiter tout le bismuth et rien que le bismuth.

Les résultats obtenus avec notre technique nous permettent de conclure à une précipitation intégrale du bismuth par ce réactif, ajouté dans la proportion de 20 p. 100 à une solution d'acide nitrique au dixième, renfermant de 0 mgr. 30 à 10 milligrammes de Bi p. 100.

Cette précipitation est rendue nulle ou incomplète par la présence dans le liquide en expérience d'une certaine quantité d'acide chlorhydrique libre ou de chlorures. En milieu nitrique au dixième, une proportion de un centième de NaCl ne diminue la sensibilité de la réaction que

de quelques centièmes de milligramme ; la présence de 10 p. 100 de NaCl empêche la précipitation de plusieurs milligrammes de bismuth.

La solution ne prend alors qu'une légère coloration jaune verdâtre.

En cas de présence de quantités notables de chlorures dans le milieu réactionnel, il faudra donc les décomposer par calcination avec un excès d'acide nitrique (formation de chlorure de nitrile et de nitrosyle volatils).

Le milieu le plus favorable à la réaction est le milieu nitrique. Le bismuth en effet, amené à l'état de nitrate ou d'oxyde, se dissout complètement dans une solution à 8,3 % d'acide nitrique, cette proportion assurant la stabilité du sel formé. Pratiquement, il suffit d'employer NO^3H à 10 %. Une teneur plus forte en acide provoque la décomposition plus ou moins rapide du réactif d'Aubry, avec précipitation de périodure de quinine. A la concentration indiquée, NO^3H donne avec le Réactif, au bout d'une dizaine de minutes une très faible coloration jaune. Le précipité d'iodobismuthate de quinine, même réduit à un simple louche, apparaît toujours immédiatement ; il n'y a donc pas possibilité de confusion.

Il faut éviter la présence de certains métaux avec lesquels le réactif d'Aubry forme des précipités : précipité jaune avec l'argent, le plomb ; jaune orangé avec l'étain ; jaune foncé avec l'antimoine ; vert sale devenant rouge avec les sels mercurieux ; blanc jaunâtre avec les sels mercuriques ; blanc avec le cadmium ; brun avec le cuivre.

Une place à part revient aux sels ferriques, qui provo-

quent la mise en liberté de l'iode de KI du réactif et sa précipitation avec la quinine à l'état de périodure.

Une réaction semblable se produit sous l'influence des produits nitreux. La présence de ceux-ci constitue une cause d'erreur importante, les solutions obtenues en dissolvant par exemple des cendres dans NO^3H dilué contenant souvent des traces de produits nitreux (Cuny et Poirrot (15).

Le précipité de périodure de quinine ressemblé beaucoup à celui d'iodo-bismuthate.

Si l'on a en réaction des quantités sensibles de fer ou de produits nitreux, la précipitation du périodure est immédiate et massive. Le précipité couleur rouille, puis grenat, diffère nettement de l'iodobismuthate rouge orangé. Si la solution ne renferme que des traces de fer ou de produits nitreux, on observe d'abord une coloration jaune, puis la formation progressive de petites aiguilles de périodure de quinine. Par transparence, la solution a une coloration jaune ou verdâtre. La présence de minimes quantités de bismuth se manifeste par un louche immédiat de la liqueur qui prend une coloration nettement rosée. Des quantités infimes de bismuth peuvent cependant donner une teinte jaune clair sans trace de rose ; dans ce cas, une teinte jaune clair sans trace de rose ; dans ce cas, il est prudent de considérer la réaction comme négative ou tout au moins douteuse.

Entre ces deux réactions extrêmes, il existe une série de formes intermédiaires prêtant à confusion, un faible précipité d'iodobismuthate de quinine pouvant par exemple être masqué par une formation abondante de périodure.

Il importe donc de constater l'absence du fer, par conséquent du sang, dans le milieu réactionnel ; on vérifiera la pureté de l'acide nitrique employé ; on évitera l'emploi de pinces en fer au cours des manipulations.

Pour décomposer les produits nitreux, nous additionnons toutes les solutions nitriques de 2 gr. 50 p. 100 d'urée. Cette proportion nous a paru réaliser les meilleures conditions (cf. p. 33 et p. 36).

Après l'addition du réactif d'Aubry, on ne concluera à une réaction bismuthique positive qu'en présence immédiate d'un précipité rouge orangé ou d'un louche nettement rosé.

2. — DISSOLUTION DE L'IODOBISMUTHATE DE QUININE DANS L'ACÉTONE.

Le précipité d'iodobismuthate de quinine est rapidement et complètement soluble dans l'acétone, au sein même de la solution nitrique dans laquelle il a été formé. L'intensité de coloration de cette solution varie du jaune clair au jaune orangé.

Pour permettre un dosage colorimétrique, cette variation de la coloration doit être proportionnelle à la teneur de la solution en iodobismuthate.

De multiples expériences nous ont montré qu'il en est bien ainsi pour des solutions obtenues en ajoutant 20 p. 100 de réactif d'Aubry, et 80 p. 100 d'acétone à une solution de NO^3H au dixième contenant de 0 mgr. 30 à 10 mgr. de Bi° p. 100.

Un certain nombre de facteurs peuvent intervenir pour modifier la coloration de la solution acétonique :

Les précipités dûs à des métaux étrangers sont, en milieu nitrique au dixième, également solubles dans l'acétone, sauf celui d'argent : la solution obtenue est incolore avec Hg ; jaune avec Sb ; jaune verdâtre avec Cu ; laiteuse avec Pb. Un mélange de bismuth à ces métaux donne une solution jaune plus ou moins verdâtre.

Le précipité de périodure de quinine, produit par action des sels ferriques ou des produits nitreux sur le réactif, se dissout dans l'acétone, en lui communiquant une coloration jaune ; cette coloration est beaucoup moins intense qu'avec une quantité équivalente d'iodobismuthate de quinine.

Diverses substances produisent une décoloration partielle ou totale de la solution acétonique. Nous n'en retiendrons que deux, qui nous intéressent dans l'application au dosage du bismuth dans l'urine : ce sont les chlorures contenues dans les cendres, et l'urée ajoutée pour éliminer les produits nitreux.

Les chlorures, intervenant même à très faible dose, doivent être décomposés ; par calcination avec un excès d'acide nitrique, on chasse le chlore à l'état de chlorure de nitrile et de nitrosyle volatils.

L'urée, dans nos conditions d'expérience, ne doit pas être introduite dans la réaction en proportion supérieure à 1 gr. 25 p. 100 cc. du liquide total.

Un taux trop élevé d'électrolytes dans le milieu réactionnel peut également influencer la teinte de la solution acétonique ; dans ce cas, il faudra procéder à des dilutions convenables.

3. — LA DÉTERMINATION COLORIMÉTRIQUE.

La détermination colorimétrique rigoureuse de la teneur en bismuth de la solution acétonique d'iodobismuthate de quinine comporte certaines obligations :

En effet, la teinte de cette solution doit appartenir à une gamme de couleurs telle que de faibles variations soient nettement perceptibles.

Les évaluations colorimétriques qui ont servi de bases à nos observations ont été faites avec le colorimètre de Heilige, c'est-à-dire par la méthode des variations d'épaisseur.

L'expérience nous a montré que la teneur en bismuth des solutions acétoniques examinées doit être comprise entre 0 mgr. 75 et 5 mgr. p. 100.

La teinte la meilleure est donnée par une solution renfermant de 1 mgr. 50 à 3 mgr. de Bi p. 100.

De 0 mgr. 75 à 0 mgr. 30 de Bi p. 100 en réaction, on peut procéder à une approximation à quelques centièmes, en opérant dans des flacons comparateurs analogues à ceux employés pour la nesslerisation.

D'autre part, il doit exister un rapport défini entre la teneur en bismuth de la solution à examiner et celle de la solution étalon.

Nous avons constaté expérimentalement que ce rapport doit être compris entre 65 et 80 p. 100.

Si ce rapport n'est pas observé, il faut recommencer le dosage avec un nouvel étalon ; on ne peut diluer la solution acétonique, l'affaiblissement des teintes n'étant pas proportionnel à la dilution.

Pour éviter des tâtonnements inutiles et fastidieux, l'éta-

lon convenable pourra être déterminé approximativement en s'aidant d'une échelle colorimétrique graduée en bismuth, et stable, obtenue au moyen de solutions de bichromate de potassium. Ces solutions sont préparées empiriquement en comparant les dilutions progressives du bichromate avec des solutions titrées d'iodobismuthate de quinine dans l'acétone. De pareils étalons ne peuvent servir au dosage précis, l'identité absolue des teintes étant impossible à obtenir.

Rappelons enfin que « la précision de la colorimétrie est dominée par une loi capitale : c'est le régime des conditions identiques poussé jusqu'à la plus extrême minutie. » (12).

II. Dosage du Bismuth en solution pure.

Notre technique, établie dans le but bien défini de déterminer l'élimination urinaire du bismuth, a d'abord été vérifiée avec des solutions pures de bismuth.

Nous n'entrerons pas dans le détail du mode opératoire alors employé, celui-ci n'étant qu'une simplification de la technique appliquée à l'urine, que nous étudierons d'une façon complète.

Voici simplement, pour rendre compte de la précision de la méthode, quelques-uns des résultats obtenus :

Bi en milligr. par litre		
THÉORIQUE	TROUVE	Erreur p. 100
15	15,2	+ 1,33
15	15,4	+ 2,66
20	20,7	+ 3,50
25	25,9	+ 3,60
30	30	nulle
35	35,7	+ 2
38	37,5	— 1,31
50	50,4	+ 0,80
58	58,1	+ 0,17
85	86,9	+ 2,23
100	100	nulle

III. Dosage du Bismuth dans l'Urine

L'urine est un milieu très complexe où le bismuth, à la suite d'injections, se trouve généralement à l'état de dilution extrême ; d'autre part il peut y exister sous forme de composé organique.

Il faut donc concentrer l'urine et détruire la matière organique.

Nous avons vu plus haut (cf. p. 33) le rôle néfaste des chlorures dans le milieu réactionnel ; il est nécessaire de les éliminer.

C'est en nous inspirant des remarques formulées dans l'étude générale de la réaction que nous avons établi la technique suivante, rigoureusement suivie au cours de nos expériences.

TECHNIQUE :

1. CONCENTRATION DE L'URINE : évaporer à sec 100 cc d'urine.

2. MINERALISATION DE L'EXTRAIT par calcination en présence de 10 cc de NO^3H pur, assurant avec la destruction de la matière organique la volatilisation des chlorures.

Chauffer d'abord légèrement au Bunsen. La masse se boursouffle, dégage des vapeurs nitreuses et se liquéfie. Evaporer doucement l'acide, puis, poussant peu à peu le feu, calciner à cendres blanches. En réglant convenablement la flamme, cette opération s'effectue sans projections. Laisser refroidir. Ajouter 1 cc de NO^3H de façon à imprégner les cendres. Calciner de nouveau, en portant successivement tous les points de la capsule au rouge naissant, jusqu'à cessation de dégagement de vapeurs nitreuses. Laisser refroidir.

3. DISSOLUTION : dissoudre les cendres dans environ 9 cc de NO^3H au dixième, additionné de 2 gr. 50 % d'urée, qui assurent la décomposition des produits nitreux.

Pour faciliter la dissolution on aura au préalable broyé la masse saline obtenue dans quelques centimètres cubes d'eau distillée bouillante, ensuite évaporée en bain-marie.

4. ESSAI PRELIMINAIRE : Vérifier la présence du bismuth dans la solution ainsi obtenue par addition de 2 cc de réactif d'Aubry à une partie aliquote de cette solution (de 1 à 5 cc).

Si la réaction est nulle ou excessivement faible, on ajoute peu à peu le reste de la liqueur pour constater nettement la présence ou l'absence de bismuth.

Si l'on observe un précipité net, on complète à 12 cc la prise d'essai ainsi constituée par addition de NO^3H au dixième renfermant 2 gr. 50 % d'urée. On ajoute 8 cc d'acétone, on agite ; on filtre, si besoin, après repos de quelques minutes, et l'on compare la teinte obtenue avec une série d'étalons colorés au bichromate de potassium

correspondant à des quantités connues de bismuth (cf p. 34).

5. DOSAGE RIGoureux : Ayant ainsi apprécié grossièrement la teneur en bismuth de l'urine en expérience, on prend une quantité suffisante de la solution primitive pour réaliser par addition de NO^3H 1/10 + urée une liqueur contenant de 0 mgr 15 à 1 mgr de Bi pour 10 cc.

Le volume de la solution primitive prélevé pour le dosage doit être dilué pour le moins au demi, afin d'éviter une trop grande concentration en électrolytes (cf p. 32).

A 10 cc de cette solution bismuthique, on ajoute 2 cc de réactif d'Aubry, puis 8 cc d'acétone, en agitant après chaque addition.

On filtre, si besoin, au bout de quelques minutes, et l'on porte au colorimètre dans les conditions indiquées.

Si l'on n'a pu obtenir qu'une solution bismuthique de titre inférieur à 0 mgr 15 pour 10 cc, l'appréciation se fait en flacons comparateurs, par rapport à une série d'étalons bismuthiques très voisins (cf p.34).

6. SOLUTION BISMUTHIQUE ETALON : On prépare d'abord une solution mère de bismuth à 2 gr. par litre. Celle-ci s'obtient par dissolution de 2 gr. 23 de Bi_2O_3 , résultant de la calcination du sous-nitrate pur, dans NO^3H au dixième, quantité suffisante pour 1000 cc.

On prélève 50 cc de cette liqueur, qu'on amène au volume de 1000 cc avec de l'acide nitrique au dixième, après y avoir dissous 25 gr. d'urée.

On a ainsi une solution étalon renfermant 1 mgr de Bi pour 10 cc.

Pour obtenir une échelle colorimétrique, on pratique avec cette solution une série de dilutions, dans l'acide nitrique au dixième + 2 gr. 50 % d'urée, amenant chaque fois à 10 cc le volume entrant en réaction. On ajoute 2 cc de réactif d'Aubry et 8 cc d'acétone.

Il est préférable de préparer extemporanément chaque solution acétonique étalon. Celle-ci ne peut être diluée (cf (p. 34).

ESSAI CRITIQUE DE LA MÉTHODE

Nous nous sommes d'abord assurés de la valeur de la réaction qualitative, en opérant sur diverses urines ne contenant pas de bismuth.

Puis, par de nombreuses expériences avec de l'urine additionnée de quantité connues de bismuth, nous avons déterminé les coefficients d'erreur en fonction de la quantité de bismuth mise en jeu.

1. RESULTATS OBTENUS.

Bi en milligr. par litre		
THÉORIQUE	TROUVE	ERREUR P. CENT
mmgr.		
0,4	} <i>Réaction positive</i>	
0,5		
0,7		
	mmgr.	
0,8	0,65	— 18,75
1	0,8	— 25
2,5	2	— 20
2,5	2,2	— 12
3	3,5	+ 16,5
4	3,6	— 10
5	5,04	+ 0,8
5	4,97	— 0,6
7,5	7	— 6,6
7,5	7,2	— 4,6
10	9,54	— 4
10	9,38	— 6,2
30	31,2	+ 4
50	48,3	— 3,4

2. COEFFICIENTS D'ERREUR.

Bi en milligr. par litre	Coefficient d'erreur p. 100
de 0,4 à 0,8	<i>Réact. simplement qualitative</i>
de 0,8 à 3	15 à 25
de 3 à 5	10 à 15
à partir de 5	3 à 10

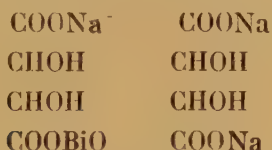
TROISIÈME PARTIE

Observations Cliniques

Nous avons appliqué notre technique à la comparaison de l'élimination urinaire du même sel soluble de bismuth injecté à la même dose d'une part dans le muscle, d'autre part dans la veine.

Nous avons employé le produit commercial désigné sous le nom de TARTRO-BI.

C'est une solution à 10 % de tartrobismuthate de sodium répondant à la formule:



Ce sel contient 35 % de bismuth.

Chaque ampoule renferme 0 gr. 10 de tartrobismuthate, soit 35 mgr de Bi-métal.

L'élimination urinaire devant être suivie pendant un temps assez long, et les urines recueillies suivant un horaire rigoureux, nous avons pratiqué sur nous-mêmes nos expériences, après avoir constaté l'intégrité de notre perméabilité rénale, et l'absence d'albumine dans nos urines.

Le TARTRO-BI est destiné uniquement aux injections intraveineuses, les injections intramusculaires étant douloureuses ; nous avons cependant préféré l'utiliser par ces deux voies, pour rendre nos conditions d'expérience absolument identiques ; nous n'en avons été d'ailleurs que fort peu incommodé.

Toutes les fois que le volume d'urines émis l'a permis, les déterminations ont été effectuées sur 100 cc.

Le réactif au chlorure stanneux a été fréquemment employé comme moyen de contrôle, surtout au début et à la fin de l'élimination.

OBSERVATIONS I ET II

En janvier et février 1924, nous avons reçu 2 injections intraveineuses de 35 mgr de Bi, mais, notre technique étant alors insuffisamment au point, il ne nous a pas été possible de déterminer l'élimination d'une façon précise.

Dans la première expérience, les urines n'ont été recueillies que 2 h. après l'injection ; l'urine de la première miction renfermait une forte quantité de bismuth, et ne contenait pas d'albumine.

La deuxième expérience nous a permis de constater deux faits importants : la présence dans la première urine, recueillie 1/2 heure après l'injection :

1. De grosses quantités de bismuth, décelables directement par H^2S , le chlorure stanneux ; par le réactif d'Aubry, après dilution de l'urine.

2. De traces d'albumine (environ 0 gr. 10 0/00).

Les urines suivantes renfermaient des quantités décroissantes de Bi ; pas d'albumine. Nous n'avons pu déterminer la durée de l'élimination.

OBSERVATION III

Injection intraveineuse

Le 1^{er} mai 1924, à 14 h., après avoir uriné, injection intraveineuse de 1 cc, exactement mesuré, de solution à 10 % de tartro-bismuthate de sodium (TARTRO-Bi), correspondant à 35 mgr de Bi.

Le début de l'élimination urinaire s'est montré très rapide. La première urine, recueillie 1/2 h. après l'injection, renfermait 4 mgr 82 de bismuth, ainsi que des traces d'albumine ; celle-ci n'a pas reparu dans les urines suivantes.

La durée de l'élimination a été de 6 jours.

Il a été retrouvé dans l'urine environ 18 mgr de bismuth, soit la moitié de la quantité injectée.

L'élimination très forte au début, a décréu légèrement pendant 4 heures, a diminué beaucoup pendant 43 heures, puis de plus en plus jusqu'à la fin.

Le tableau n° 1 rend compte du taux de cette élimination.

Dans l'urine des cinq premières heures, il était possible de déceler directement le bismuth (H^2S chlorure stanneux) ; il s'est formé, après quelques temps, dans ces urines un précipité brun qui, recueilli, a présenté les réactions du bismuth.

A titre de contre-épreuve une analyse blocale a été effectuée sur un échantillon moyen constitué par le mélange du cinquième des volumes émis aux différentes heures, pendant les deux premiers jours, sur lesquels il avait

été déjà procédé à des analyses séparées (au nombre de dix). Cette analyse blocale donne comme quantité de bismuth éliminé : 16 mgr 90, alors que la somme des résultats des analyses particulière est de : 16 mgr 68. La différence très faible de 0 mgr. 22 confirme donc la valeur de notre technique.

TABLEAU N° 1

Elimination urinaire de 35 mmgr. de Bi injectés dans la veine

TEMPS SÉPARANT L'INJECTION DES MICTIONS (en heures)	VOLUMES D'URINES ÉMIS (en cm ³)	QUANTITÉS DE BI ÉLIMINÉES (en mmgr)
1/2	33	4,82
1	59	3,38
2	360	2,82
5	490	3,49
8	134	0,80
16	212	0,46
24	216	0,27
32	390	0,27
40	363	0,19
48	228	0,18
54	248	
66	331	
78	728	
90	656	
102	670	
114	290	
126	920	
138	550	
150	430	
162	434	
172	450	

traces de bismuth corres-
pondant environ à une
quantité totale
de 1 mmgr. 70.
néant
néant

TOTAL DES QUANTITÉS ÉLIMINÉES : 18 mgr. 18

OBSERVATION IV

Injection intramusculaire

Le 16 mai 1924, après avoir uriné, injection rigoureusement intramusculaire de 1 cc, exactement mesuré, de solution à 10 % de tartro-bismuthate de sodium (TARTRO-Bi), correspondant à 35 mgr de bismuth.

L'élimination urinaire a débuté rapidement ; de faibles quantités de bismuth ont été trouvées dans la première urine, recueillie 1/2 h. après l'injection:

L'élimination a duré 17 jours.

Il est passé dans l'urine environ 12 mgr, soit le tiers de la quantité injectée.

L'élimination, très faible dès le début, après avoir encore décréu légèrement pendant 4 heures, s'est maintenue à un taux sensiblement égal pendant 27 h. ; elle a diminué un peu pendant 118 h., puis s'est montrée de plus en plus faible jusqu'à la fin.

Le tableau n° 2 rend compte du taux de cette élimination.

Nous n'avons jamais observé d'albumine dans les urines.

TABLEAU N° 2

Elimination urinaire de 35 mmgr. de Bi injectés
dans le muscle.

TEMPS SÉPARANT L'INJECTION DES MICTIONS (en heures)	VOLUMES D'URINES ÉMIS (en cm ³)	QUANTITÉS DE Bi ÉLIMINÉES (en mmgr)
1/2	25	0,21
1	26	0,23
2	60	0,17
5	286	0,20
8	197	0,35
16	306	0,82
24	217	0,97
32	254	0,82
40	186	0,26
54	400	0,64
66	250	0,31
90	692	0,74
102	482	0,43
126	1097	0,75
150	704	0,50
162	340	traces de bismuth corres- pondant environ à une quantité totale de 4 mmgr. 60.
186	1230	
210	732	
234	1112	
258	1540	
282	1950	
308	1360	
354	2124	
402	1476	
426	1452	
450	1325	néant
474	1608	néant

TOTAL DES QUANTITÉS ELIMINEES : 12 mgr.

TABLEAU N° 3

**Élimination urinaire comparée
de 35 mmgr. de bismuth injectés :**

	DANS LA VEINE	DANS LE MUSCLE
<i>Début</i>	très rapide avec de grosses quantités de bismuth.	très rapide avec de faibles quantités de bismuth.
<i>Durée</i>	6 jours.	17 jours.
<i>Quantité éliminée</i>	environ 18 mgr.	environ 12 mgr.
<i>Rythme. — Le tableau n° 4 rend compte du rythme horaire de l'élimination.</i>		

TABLEAU N° 4

**Rythme horaire de l'élimination comparée de 35 mmgr.
de Bi injectés dans la veine et dans le muscle
(les quantités sont rapportées à la demie-heure)**

TEMPS SÉPARANT L'INJECTION DES MICTIONS (en heures)	ÉLIMINATION APRÈS INJECTION INTRAVEINEUSE (en mmgr)	ÉLIMINATION APRÈS INJECTION INTRAMUSCULAIRE (en mmgr)
1/2	4,82	0,212
1	3,38	0,232
2	1,41	0,085
5	0,58	0,033
8	0,13	0,058
16	0,028	0,051
24	0,016	0,060
32	0,016	0,051
40	0,012	0,016
48	0,011	
54	—	0,016
66	—	0,013
90	—	0,015
102	—	0,013
126	—	0,015
150	—	0,010
—	—	—
—	—	—
426	néant	traces

CONCLUSIONS

L'introduction dans la thérapeutique antisyphilitique des sels et préparations injectables de bismuth a remis à l'ordre du jour l'étude de la toxicité, de la localisation dans l'organisme, de l'élimination de ce métal.

L'étude de l'élimination urinaire semble le moyen le plus commode pour le clinicien d'apprécier le sort du bismuth dans l'organisme.

I. — Pour suivre cliniquement cette élimination d'une façon quantitative, nous avons mis au point un procédé utilisant la précipitation du bismuth à l'état d'iodobismuthate de quinine ; celui-ci, dans des conditions bien définies, donne avec l'acétone une solution jaune orangé permettant d'évaluer colorimétriquement le bismuth. La sensibilité ainsi obtenue est de l'ordre du dixième de milligramme.

II. — Cette technique, appliquée à la comparaison de l'élimination urinaire du même sel soluble de bismuth

injecté à la même dose d'une part dans le muscle, d'autre part dans la veine, nous a donné, dans nos conditions d'expérience, les résultats suivants :

a) Après l'injection intraveineuse, une élimination urinaire presque immédiate, très forte au cours de la première demie-heure, se maintenant intense pendant quelques heures, pour décroître ensuite progressivement, jusqu'au sixième jour, époque à laquelle il n'a plus été possible de déceler le bismuth.

La quantité totale de bismuth retrouvée dans l'urine correspond à environ la moitié de la quantité injectée.

b) A la suite de l'injection intramusculaire, l'élimination urinaire s'est montrée presque immédiate, mais très faible, une petite quantité de bismuth a été éliminée au cours de la première demie-heure. L'élimination s'est maintenue à un taux sensiblement égal pendant six jours, puis a diminué lentement jusqu'au dix-septième jour, après lequel le bismuth n'a pu être caractérisé.

Il est passé dans l'urine environ le tiers du bismuth injecté.

III. — Pendant les huit premières heures, l'élimination du bismuth intraveineux a été beaucoup plus forte que celle du bismuth intramusculaire, alors qu'au contraire par la suite cette dernière s'est maintenue à un taux sensiblement plus élevé.

IV. — L'élimination urinaire du même sel soluble de bismuth s'est ainsi montrée bien différente, selon la voie d'administration : il semble donc que, suivant la voie d'in-

troduction choisie, on puisse avoir une action plus ou moins prolongée du médicament.

Vu :
LE DOYEN,
J. LÉPINE

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
BARRAL.

Vu et permis d'imprimer :

LYON, le 7 Juin 1924.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
J. CAVALIER

BIBLIOGRAPHIE

1. AUBRY. — *Recherche du bismuth dans l'urine*. Séance de la Société de Pharmacie de Paris, 9 novembre 1921.
2. ARZOULAY. — La stomatite bismuthique. *Presse Médicale* 15 février 1923.
3. BALZER. . . *Expériences sur la toxicité du bismuth*. C. R. Soc. de Biol., 27 juillet 1889.
4. BARRAL. — *Précis d'analyse chimique qualitative*.
— *Précis d'analyse chimique quantitative*.
5. BARTHE. — *Toxicologie chimique*.
6. BERGERET et MAYENÇON. — Recherche du Bi dans les humeurs. *Journal d'anatomie et de physiologie*, t. 9, 1873.
7. BIDEAUX. — *Contribution à l'étude des intoxications par le sous-nitrate de bismuth à l'intérieur et à l'extérieur*. Thèse, Paris, 1917-18.
8. BEUM. — Action diurétique du bismuth. Mécanisme de cette action. C. R. Soc. Biol., 17 février 1923.
9. CAILLE et VIEL. — Recherche de petite quantités d'antimoine et de bismuth dans les liquides biologiques. C. R. Ac. des Sc., 11 juin 1923.
10. CANNERI et PERINA. — Sel double de bismuth et de thallium. *Gaz. chim. ital.*, 52. 1. 1922.
11. CARLE. — A propos des traitements par les sels de Bi. *Bulletin de la Société française de Dermatologie et syphiligraphie*, Paris, 1922, XXIX.

12. CHAMBON. — Des microdosages en clinique. Etude critique de la colorimétrie. *Journal de Médecine de Lyon*, 20 janvier 1923.
13. CHASSEVANT. — Article bismuth dans le Dictionnaire de physiologie de Richet, t. II, 1896.
14. CHRISTIANSEN, HEVESY et LOMHOLT. — Recherches par une méthode radiochimique sur la circulation du bismuth dans l'organisme. C. R. Ac. Sc., 11 juin 1923.
15. CUNY et POIROT. — Sur le dosage colorimétrique de petites quantités de bismuth. *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1^{er} octobre 1923.
16. DALCHÉ et VILLEJEAN. — Recherches expérimentales sur la toxicité du bismuth. *Arch. gén. de Médecine*, août 1887.
17. DEMELIN. — Le traitement de la Syphilis par le bismuth. Thèse, Paris, 1922.
18. DENIGES. — Précis de chimie analytique.
19. DIDRY. — Recherches expérimentales sur la toxicité du des sels solubles de bismuth. Thèse, Paris, 1922.
20. FONZES-DIACON. — Précis de toxicologie.
21. FOURNIER et GUÉNOT. — Traitement de la syphilis par le bismuth. C. R. Ac. des Sc., 17 octobre 1921 ; *Bull. de la Société de Dermatologie de Paris*, novembre 1921 ; *Annales de l'Institut Pasteur*, janvier 1922.
— Action thérapeutique du bismuth en tant que corps simple dans la syphilis humaine. C. R. Soc. de Biol., 6 mai 1922.
22. FRESSENIUS. — Traité d'analyse chimique quantitative.
23. GANASSINI. — Sur la recherche directe du Bi dans l'urine et dans la salive. *Bolletino chimico farmaceutico*, 1922.
24. GASTOU et POUTOISEAU. — Erythrodermie consécutive au traitement par le Bi colloïdal intraveineux. Soc. de Dermatologie, 14 décembre 1922.
25. GÉRARD et DAUNIC. — Sur la possibilité d'une intoxication lente après ingestion du sous-nitrate de bismuth dans certains états pathologiques de l'estomac. C. R. Soc. de Biol., 10 avril et 8 mai 1897.

26. HUDELO et RABUT. — Essais thérapeutiques avec les divers agents de la médication bismuthique. Premier congrès des dermatologistes et syphiligraphes de langue française. Paris, 8 juin 1923 (Paris, Masson, 1923).
— Incidents et accidents de la bismuthothérapie dans le traitement de la syphilis. *Presse Médicale*, 9 avril 1924.
27. HUDELO, BORDET et BOULANGER. — Stomatite bismuthique. Soc. franç. de Dermatologie et Syphiligr., 12 janvier 1922.
28. JEANSELME, DELALANDE et TERRIS. — Le bismuth injecté dans les muscles ou dans les veines passe-t-il dans le liquide céphalo-rachidien ? *Presse Médicale*, 19 mars 1924.
29. LABAT et PÉRY. — Contribution à la recherche et au dosage du Bi en toxicologie. *Bull. de la Soc. de pharm. de Bordeaux*, 4, 1923.
30. LEMAY et JALOUSTRE. — Fixation du bismuth par le cerveau. C. R. Soc. de Biol., 24 février 1924.
31. LEWIN et POUCHET. — Traité de toxicologie.
32. LEVADITI. — Le bismuth dans la syphilis. *Presse médicale*, 26 juillet 1922.
33. LUSANNA. — Phénomène scorbutique à la suite d'absorption de bismuth avec gonflement des gencives, amaigrissement et cachexie. *Encyclopédie des Sciences médicales*, Paris, 1840.
34. LYONNET. — Simple réflexion à propos de la bismuthothérapie. *Lyon Médical*, 17 février 1924.
35. MERCIER. — Sur la toxicité d'un nouveau sel de bismuth soluble, le cacodylate de bismuth. *Soc. therap.*, 14 mars 1923.
36. MILIAN. — Les sels de bismuth dans la thérapeutique antisypilitique. *Paris médical*, 4 mars 1922.
37. MILIAN et PERIN. — Stomatite bismuthique. Soc. méd. des hôpitaux, 13 janvier 1921 ; *Bull. de la Soc. Dermat.*, 12 janvier 1922.
38. OGIER et KOHN-ABREST. — Chimie toxicologique.
39. ORFILA. — Recherche du Bi dans les organes après intoxication. *Ann. d'hygiène*, 1842.

40. PACELLA. — Toxicité du tartrobismuthate de sodium et de potassium. C. R. Soc. de Biol., 10 février 1923.
 41. PALLAZY. — Sulla stomatita da Bismutho. Stomatologia Milano, 1922, XX.
 42. PINARD et MARASSI. — Dermatite exfoliatrice consécutive à des injections, intramusculaires de bismuth. Soc. méd. des Hôpitaux de Paris, 1922, n° 39.
 43. SAINZ DE AJA. — Estomatitis bismutica. Actas dermosyphiliticas, 1922, XIV.
 44. SAUTON et ROBERT. — Action du bismuth sur la spirillose des poules. *Ann. de l'Institut Pasteur*, tome 30, 1916.
 45. SAZERAC et LEVADITI. — Action du bismuth sur la syphilis et sur la trypanosomiase du Nagana. *Ac. des Sc.*, 20 mai 1921.
— Action du bismuth en tant que corps simple sur la syphilis. C. R. Soc. de Biol., 29 avril 1922.
 46. SÉZARY, BARBÉ et POMMARET. — Recherches sur le passage du bismuth dans le liquide céphalo-rachidien des paralytiques généraux. Soc. méd. des hôpitaux de Paris, 28 mars 1924.
 47. SIMON. — A propos de la néphrite bismuthique. *Bull. méd.*, 1922, p. 1052.
 48. TRIBET. — Stomatite bismuthique. *Marseille médical*, 1922, LIX.
 49. VALLÉE et DUJARDIN. — Sur le dosage du Bi dans les urines et les feces. *Prat. méd. fr.*, juin 1923.
 50. WALLON. — Bismuth dans le traitement de la syphilis. Paris, *Presses Universitaires*, 1923.
 51. DENIGÈS. — Nouveau procédé pour déceler immédiatement le Bi dans l'une quelconque de ses combinaisons, *Bull. Soc. pharm. de Bordeaux*, 1919, 57, p. 1.
 52. DESSERT. . . *Thèse méd. Paris*, 1922,
-

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS.....	7
INTRODUCTION.....	9
PREMIÈRE PARTIE. — Le Bismuth injectable dans la Thérapeutique.	
Historique.....	11
Pharmacodynamie et Toxicologie.....	11
DEUXIÈME PARTIE. — La recherche et le dosage du Bismuth en Clinique.....	22
Procédé personnel de dosage.....	27
TROISIÈME PARTIE. — Observations Cliniques	41
CONCLUSIONS.....	49
BIBLIOGRAPHIE.....	53
